

08/900,746



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①2 Offenlegungssch....  
①0 DE 41 38 584 A 1

②1 Aktenzeichen: P 41 38 584.5  
②2 Anmeldetag: 23. 11. 91  
④3 Offenlegungstag: 27. 5. 93

C 07 F 9/6512

C 07 D 239/47  
C 07 D 403/04  
A 61 K 31/66  
// C07D 473/00  
(C07D 403/04, 239:47,  
207:22, 249:08)

DE 41 38 584 A 1

⑦1 Anmelder:

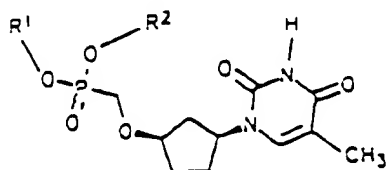
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:

Jähne, Gerhard, Dr., 6230 Frankfurt, DE; Meichsner,  
Christoph, Dr., 6237 Liederbach, DE; Rieß, Günther,  
Dr., 6234 Hattersheim, DE; Helsberg, Matthias, Dr.,  
6233 Kelkheim, DE; Winkler, Irvin, Dr., 6237  
Liederbach, DE; Rösner, Manfred, Dr., 6239  
Eppstein, DE

⑤4 Carbocyclische Phosphonat-Nucleotidanaloga, deren Herstellung und Verwendung

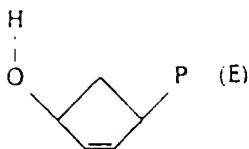
⑤7 Verbindungen der Formel 1.



1

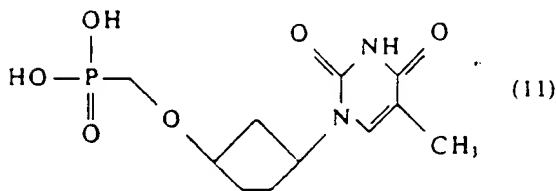
worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder Wasserstoff bedeuten,  
haben eine antivirale Wirkung.

DE 41 38 584 A 1



(siehe z. B. B. M. Trost et al., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 621). Diese Reaktion wird in der Europäischen Patentanmeldung 03 69 409 beschrieben, um nach einer Folge von weiteren bekannten Reaktionsschritten, carbocyclische Phosphonate vom Typ der Formel E, wobei P z. B. ein über N9 gebundenes Purinsystem darstellt, herzustellen. Für solche Verbindungen wurde in der oben genannten Europäischen Patentanmeldung eine in Vitro-Wirkung gegen ein Mäuseretrovirus (murines Leukämievirus (beschrieben). Die Verbindung der Formel 11,

10



deren Verwendung ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist, erscheint bei D. M. Coe et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991, 312, jedoch ohne daß eine antivirale Wirkung beschrieben wäre.

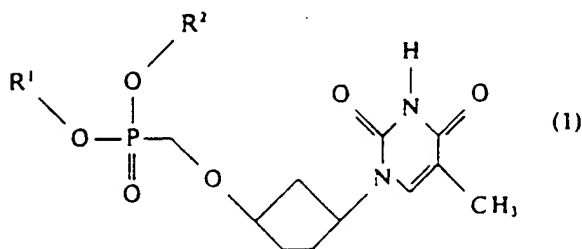
20

Wir haben nun überraschenderweise gefunden, daß speziell die Verbindungen der Formel I deren Herstellung und/oder antiretrovirale Wirkung in den oben erwähnten Publikationen nicht beschrieben ist, innerhalb der Reihe der Derivate der natürlichen Nucleobasen Adenin, Hypoxanthin, Guanin, Uracil, Cytosin und Thymin diejenigen sind, die eine besonders starke in vitro-Wirkung gegen das humane Immundefizienzvirus aufweisen.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I,

30



wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander C1—C6-Alkyl oder Wasserstoff sind, sowie deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Basen und offensichtliche chemische Äquivalente, mit Ausnahme der Verbindung, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeuten. Besonders bevorzugte Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind C1—C4-Alkylgruppen.

40

Die als Substituenten R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> genannten Alkylgruppen können verzweigt oder unverzweigt sein. Beispielhafte Alkylgruppen sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- oder tert. Butylgruppe.

45

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen zwei chirale Zentren auf. Die Verbindungen liegen in der Regel als Racemate vor; eine Herstellung bzw. Isolierung der reinen Enantiomere ist möglich. Gegenstand der Erfindung sind deshalb sowohl die reinen Enantiomere als auch Mischungen derselben, wie z. B. das zugehörige Racemat.

50

Geeignete physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen sind z. B. die Alkali-, Erdalkali oder Ammoniumsalze. Offensichtliche chemische Äquivalente sind insbesondere Prodrugs, wie z. B. N-acylierte Verbindungen der Formel I.

55

Weiterhin gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung die vorgenannten Verbindungen der Formel I, mit den genannten Bedeutungen für R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> als Arzneimittel, wobei die Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeuten nicht ausgenommen sind.

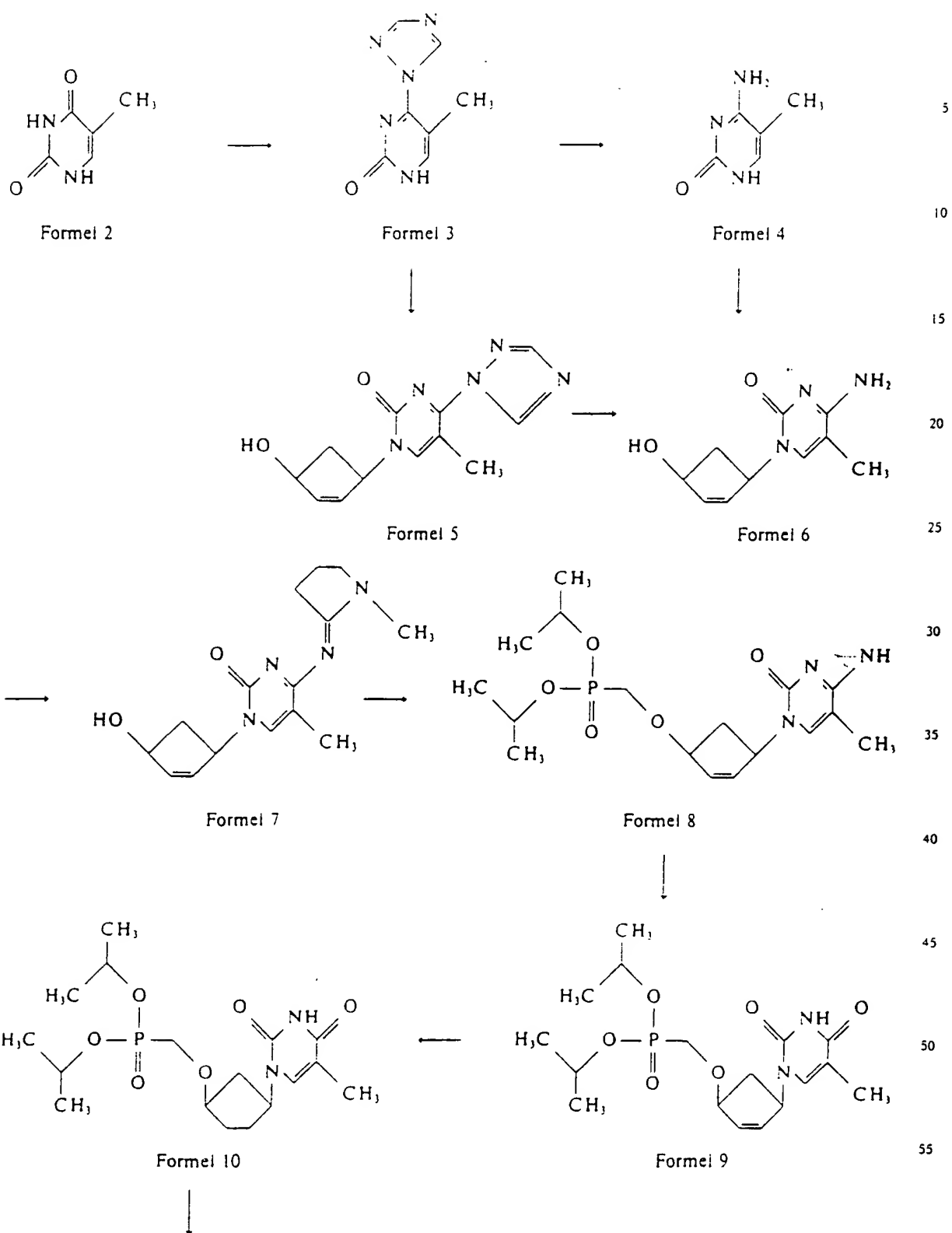
60

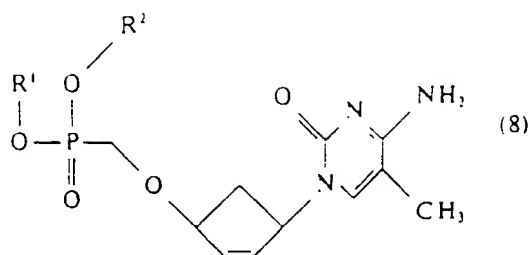
Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der genannten Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Viruserkrankungen, bevorzugt von Retroviruserkrankungen, insbesondere von Erkrankungen, hervorgerufen durch das HIV.

65

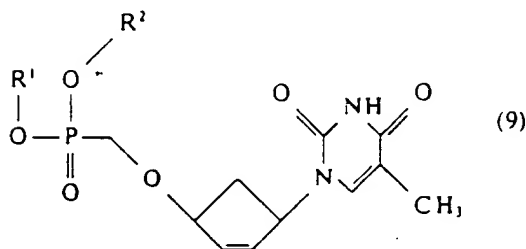
Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können enteral (oral), parenteral (intravenös), rektal oder lokal (topisch) angewendet werden. Sie können in Form von Lösungen, Pulvern (Tabletten, Kapseln einschließlich Mikrokapseln), Salben (Cremes oder Gel) oder Suppositorien verabreicht werden. Als Hilfsstoffe für derartige Formulierungen kommen die pharmazeutisch üblichen flüssigen oder festen Füllstoffe und Streckmittel, Lösemittel, Emulgatoren, Gleitstoffe, Geschmackskorrigentien, Farbstoffe und/oder Puffersubstanzen in Frage. Als zweck-

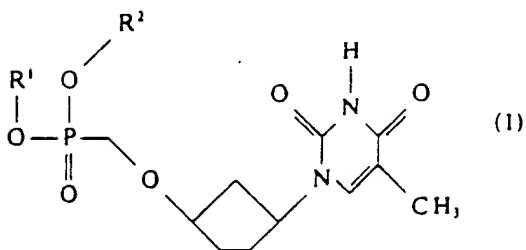




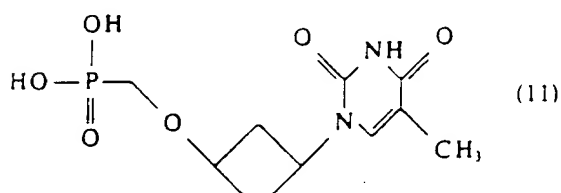
mit  $R^1$  und  $R^2 = C_1-C_6$ -Alkyl umgewandelt wird, welches seinerseits mit Natriumnitrit und Säure in eine Verbindung der Formel 9



überführt wird und mit Wasserstoff und einem geeigneten Katalysator in das Cyclopentanderivat der Formel 1



umgewandelt wird, wobei  $R^1$  und  $R^2$  die genannten Bedeutungen haben. Die Verbindung der Formel 1 kann ihrerseits durch Spaltung der Phosphonatesterfunktion in eine Phosphonsäure der Formel 11



und daraus durch Reaktion mit einer Base in ein physiologisch verträgliches Mono- oder Di-Salz anorganischer oder organischer Basen, wie das Dinatriumsalz der Verbindung der Formel 11, überführt werden.

Besonders geeignete Phosphonylmethylierungsreagenzien sind z. B.  $(C_1-C_6)$ -Alkyl[(p-toluolsulfonyl)oxy]methanphosphonat oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl[(trifluormethansulfonyl)oxy]methanphosphonat.

Geeignete Katalysatoren für die Hydrierung der Verbindung der Formel 9 sind z. B. Pd auf Kohle (vorzugsweise 10% Pd), oder  $Pd(OH)_2$  mit Cyclohexadien in Alkoholen.

Die bevorzugten Bedingungen, unter denen das Herstellungsverfahren abläuft, können aus den folgenden Beispielen entnommen werden.

Die Erfindung wird durch die Beispiele sowie durch den Inhalt der Patentansprüche näher erläutert.

#### Beispiel 1

Herstellung von 4-Amino-5-methyl-1-[(1RS,4SR)-4-hydroxy-cyclopent-2-en-1-yl]pyrimidin-2(1H)-on  
(Verbindung der Formel 6)

Verbindung der Formel 3

Unter Schutzgas (Stickstoff) werden zu einer Suspension von 69 g (1 Mol) 1,2,4-Triazol in 800 ml trockenem

(m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.27 (m, 1H).

Alternativ kann die Verbindung der Formel 6 aus der Verbindung der Formel 4 hergestellt werden:

Zu einer Lösung des wie oben beschriebenen in situ hergestellten Palladium-O-katalysators (1.6 Mol%) in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran/200 ml trockenem Dimethylsulfoxid werden bei 5°C 50 g (0.4 Mol) 5-Methylcytosin (Verbindung der Formel 4) zugegeben. In diese Suspension werden unter Rühren 49.2 g (0.6 Mol) Epoxycyclopenten, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, zugetropft (1.5 Stunden). Die Mischung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingengt, mit 2N Natriumcarbonat-Lösung verrührt, filtriert und der Rückstand mit Wasser und Aceton gewaschen. Man erhält 20.2 g (24.4% d. Th.) 4-Amino-5-Methyl-1-[(1RS,4SR)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl]pyrimidin-2(1H)-on (Verbindung der Formel 6) vom Schmelzpunkt 241–245°C. Die Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 3/1) der neutralisierten Mutterlauge liefert neben 5-Methylcytosin (14.95 g, Schmelzpunkt 264–269°C) weitere 9.87 g (11.9% d. Th.) der Verbindung der Formel 6; Gesamtausbeute: 36.3% d. Th.

Herstellung von 1-[(1RS,4SR)-4-Phosphonylmethoxy-cyclopent-1-yl]thymin (Verbindung der Formel 11 = Verbindung der Formel 1, worin  $R^1 = R^2$  Wasserstoff ist)

#### Verbindung der Formel 7

20.7 g (0.1 Mol) der Verbindung der Formel 6 werden in 350 ml trockenem Pyridin suspendiert, mit 77 ml N-Methyl-2,2-diethoxy-pyrrolidin versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 77 ml Wasser zugesetzt, und die entstandene Mischung wird 30 Minuten gerührt, danach im Vakuum eingengt, 3mal mit 100 ml Toluol versetzt und erneut eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einer Mischung aus 9 Teilen Dichlormethan und einem Teil Methanol chromatographiert. Man erhält 23.3 g (83% d. Th.) 5-Methyl-4-[amino-(N-methyl-2-pyrrolidin-methyliden)]-1-[(1RS,4SR)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl]pyrimidin-2(1H)-on (Verbindung der Formel 7) mit dem Schmelzpunkt 143–152°C. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ [ppm]: 7.36 (d, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.81–2.72 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.30 (m, 1H).

#### Verbindung der Formel 8

23.9 g (82.9 mMol) der Verbindung der Formel 7 werden in 400 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und bei 5°C unter Rühren mit 5.23 g (124.4 mMol) einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt. Nachdem die Mischung 30 Minuten bei 5°C gerührt wurde, werden 43.5 g (124.4 mMol) Diisopropyl[(p-toluolsulfonyl)oxy]methanphosphonat, gelöst in 160 ml trockenem Dimethylformamid, in 60 Minuten bei 5°C zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird die Lösung durch Zugabe von 200 ml 2N Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch von 9-Teilen Dichlormethan und einem Teil Methanol chromatographiert. Man erhält 17.31 g (54.2% d. Th.) eines braunen Öls, welches das Hemitosylat von 4-Amino-5-methyl-1-[(1RS,4SR)-4-diisopropylphosphonylmethoxy-cyclopent-2-en-1-yl]pyrimidin-2(1H)-on darstellt. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ [ppm]: 7.84 (s, breit, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.68–4.51 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (m, 12H). Die Signale des halben Äquivalentes p-Toluolsulfonsäure erscheinen bei 7.49, 7.11 und 2.30 ppm.

#### Verbindung der Formel 9

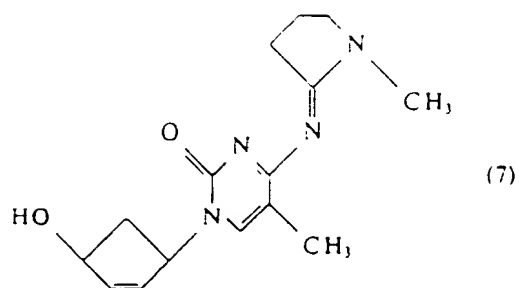
19.25 g (40.9 mMol) des Hemitosylats der Verbindung der Formel 8 und 20.7 g (300 mMol) Natriumnitrit werden in 250 ml Wasser gelöst und mit 25 ml Eisessig und 50 ml 1 N Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Natriumcarbonat vorsichtig neutralisiert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mehrmals mit Aceton ausgekocht; die Acetonextrakte werden im Vakuum eingengt, und der resultierende Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 chromatographiert. Man erhält 10.84 g (68.7% d. Th.) 1-[(1RS,4SR)-4-Diisopropylphosphonylmethoxy-cyclopent-2-en-1-yl]thymin (Verbindung der Formel 9) mit dem Schmelzpunkt 117–118°C. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ [ppm]: 11.26 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.69–4.51 (m, 3H), 3.83 (d, 2H), 2.71 (m, 1H), 1.76 (d, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.25 (m, 12H).

Verbindung der Formel 10 (= Verbindung der Formel 1, worin  $R^1 = R^2 =$  Isopropyl ist)

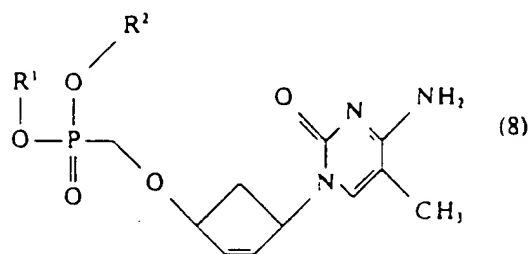
4.63 g (12 mMol) der Verbindung der Formel 9 werden in 100 ml Isopropanol gelöst, mit 500 mg Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 chromatographiert. Man erhält 4.64 g (99.7% d. Th.) 1-[(1RS,4SR)-4-Diisopropylphosphonylmethoxy-cyclopent-1-yl]thymin (Verbindung der Formel 10 = Verbindung der Formel 1, worin  $R^1 = R^2 =$  Isopropyl ist) mit dem Schmelzpunkt 82°C. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ [ppm]: 11.18 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.64 (m, 3H), 1.26 (m, 12H).

Verbindung der Formel 11 (= Verbindung der Formel 1, worin  $R^1 = R^2 =$  Wasserstoff ist)

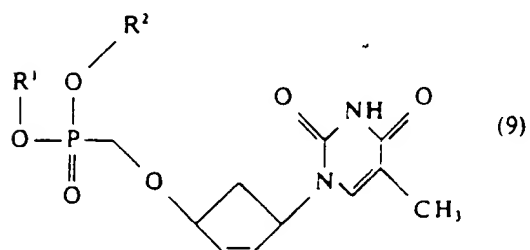
3.49 g (9 mMol) der Verbindung der Formel 10 werden in 40 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und bei



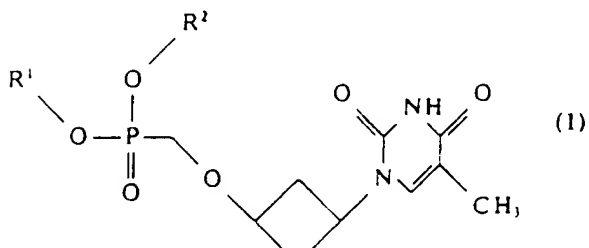
überführt wird, welche anschließend mit Natriumhydrid und einem Phosphonylmethylierungsreagenz in das Hemitosylat der Verbindung der Formel 8.



in der  $R^1$  und  $R^2$   $C_1-C_6$ -Alkyl bedeuten, umgewandelt wird, welches seinerseits mit Natriumnitrit und Säure in eine Verbindung der Formel 9



überführt wird und mit Wasserstoff und einem geeigneten Katalysator in das Cyclopentanderivat der Formel 1



umgewandelt wird, wobei  $R^1$  und  $R^2$  die genannten Bedeutungen haben.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen